

Szpiczak plazmocytowy z dominującymi objawami choroby kostnej — skuteczne leczenie I linii przerwane przez niskoenergetyczne złamanie kości łonowej; zarządzanie powikłaniami terapii

Plasma cell myeloma with predominant symptoms of bone disease-effective first-line treatment interrupted by low-energy pubic bone fracture — therapy complications management

Marcin Rymko, Małgorzata Całbecka

Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, Toruń

Streszczenie

W przebiegu nowotworów z komórek plazmatycznych wskazania do rozpoczęcia leczenia bywają dyskusyjne z punktu widzenia zarówno pacjenta, jak i lekarza prowadzącego. Postawienie diagnozy szpiczaka bezobjawowego powoduje obawy o zbyt późne wdrożenie postępowania ze skutkiem w postaci gorszego rokowania i obniżenia jakości życia chorego, u którego w dalszym przebiegu wystąpiły uszkodzenia tkankowe i narządowe. Wyrazem tych wątpliwości jest określenie w kryteriach International Myeloma Working Group (IMWG) zdarzeń definiujących szpiczaka. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 75-letniej chorej na szpiczaka plazmocytozy, którą pierwotnie zdysqualifikowano z leczenia, a chemioterapię według schematu VMP (winkrystyna, melfalan, prednizon) wdrożono u niej w momencie wystąpienia powikłań kostnych, w tym złamań, które znacznie utrudniły prowadzenie właściwej terapii. Chora uzyskała bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie i obecnie pozostaje pod obserwacją.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, choroba kostna, bortezomib, złamanie patologiczne
Hematologia 2014; 6, supl. A: 12–15

Abstract

In the course of plasma cell malignancies, indications to start of treatment are often controversial from patient and guiding physician point of view. Diagnosis of smouldering myeloma, causes concerns about the late implementation of the proceedings with the effect of a worse prognosis and reduced quality of life of patient who developed tissue and organ damage in the further course of the disease. Myeloma defining events in the new International Myeloma Working Group (IMWG) criteria are the expression of those concerns. A case of 75 year old female patient with plasma cell myeloma, which was originally disqualified from treatment. Chemotherapy according to the VMP (vincristine, melphalan, prednisone) has been introduced when the bone complications, including fractures, appeared, which caused difficulties to proceed with the appropriate treatment. Patient with very good partial response is a subject to periodic follow-up.

Key words: plasma cell myeloma, bone disease, bortezomib, pathological fracture

Hematologia 2014; 6, supl. A: 12–15

Adres do korespondencji: Marcin Rymko, Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, ul. Batorego 17/19, 87-100 Toruń, e-mail: rymkom@gmail.com

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest chorobą nowotworową układu immunologicznego charakteryzującą się monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, czyli komórek ostatniego etapu dojrzewania i różnicowania się limfocytów B. Plazmocyty są w tym układzie formą ekwiwalentu guza nowotworowego, który wytwarza nieprawidłowo zbudowane immunoglobuliny monoklonalne oraz duże ilości cytokin, czego efektem są bardzo zróżnicowane objawy schorzenia, w tym: choroba kostna, kacheksja, cytopenia z wyparcia pozostałych linii komórkowych, zaburzenia odporności, zaburzenia funkcji nerek, zaburzenia elektrolitowe. Prawie zawsze choroba jest poprzedzona wystąpieniem stanu bezobjawowej monoklonalnej gammopatii o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) [1]. W części przypadków występuje również szpiczak bezobjawowy, czyli tlący (*smouldering myeloma*), w którym ryzyko progresji jest wyższe niż w MGUS.

W dotychczasowych kryteriach rozpoznania stosowanych przez ostatnie 10 lat [2, 3] skupiano się na cechach charakterystycznych choroby. Aby rozpocząć leczenie pacjenta, konieczne było pojawienie się uszkodzeń narządowych. Dzięki wprowadzeniu do terapii skuteczniejszych leków przeciwszpiczakowych — immunomodulujących [4, 5], bortezomibu [6] i kolejnych inhibitorów proteasomu — mniej toksycznych od poprzednio stosowanych form chemioterapii — oraz dzięki rozwojowi metod diagnostycznych można rozpoczynać terapię w czasie optymalnym dla chorego. Takie postępowanie prowadzi do uniknięcia ciężkich powikłań, a przede wszystkim obniżenia jakości życia chorego.

Opis przypadku

W marcu 2014 roku 75-letnia pacjentka została skierowana przez lekarza rodzinnego do Izby Przyjęć Specjalistycznego Szpitala Miejskiego w Toruniu z powodu silnych bólów grzbietu utrudniających poruszanie się. Przy zbieraniu wywiadu okazało się, że u chorej już rozpoznano PCM w listopadzie 2013 roku — w innym ośrodku hematologicznym, gdzie według dokumentacji nie stwierdzono wskazań do rozpoczęcia chemioterapii.

Chora była wówczas diagnozowana z powodu silnych dolegliwości bólowych kręgosłupa, uczucia osłabienia, pogorszenia apetytu ze stabilną masą ciała około 55 kg, bez wywiadu infekcji, nocnych

potów czy innych dolegliwości. Przyjmowała tramadol 3×100 mg doustnie, nie uzyskując ustąpienia dolegliwości od kilku miesięcy. W sierpniu 2013 roku konsultujący neurolog zlecił badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) kręgosłupa piersiowego, w którym uwidoczniło się patologiczne złamanie kręgu Th9 z jego zniszczeniem i obecnością patologicznej masy zajmującej trzon, nasady łuków i łuk po prawej stronie oraz wyrostek poprzeczny z naciekiem otworu międzykręgowego wpuklający się do kanału kręgowego, ze stenozą kanału do 6 mm — zmiana wzmacniała się jednorodnie po kontraście. Poza tym stwierdzono zaburzenie osi kręgosłupa pod postacią kyfozy i skoliozy odcinka piersiowego. Pacjentka została przyjęta do kliniki neurochirurgii we wrześniu 2013 roku, gdzie wykonano laminectomię odbarczającą kręgu Th9, usunięto subtotalnie guza i wykonano stabilizację kręgów Th8–Th10. W wyniku histopatologicznych zmian potwierdzono *plasmocytoma* CD138+, CD79a+, CD20–, Ki67 10% i skierowano pacjentkę na dalszą diagnostykę. Ostatecznego rozpoznania dokonano w listopadzie 2013 roku i brzmiało ono „szpiczak plazmocytowy IgG kappa w III stadium według Durie-Salmona”. W morfologii krwi obwodowej wykazano: liczbę krwinek białych (WBC, *white blood cells*) 8,42 G/l, stężenie hemoglobiny (Hb) 12,3 g/dl, liczbę płytek (PLT, *platelets*) 315 G/l. Wyniki badań biochemicznych były następujące: stężenie kreatyniny — 0,83 mg/dl, stężenie wapnia — 2,46 mg/dl, stężenie łańcuchów lekkich kappa — 235,8 mg/l oraz lambda — 3,65 mg/l, współczynnik kappa/lambda — 64,6. Stwierdzono obecność łańcuchów lekkich kappa w moczu w stężeniu 115 mg/l. W proteiogramie frakcja gammaglobulin występowała w stężeniu 2,58 g/dl (brak wyniku białka monoklonalnego w dokumentacji), w immunofiksacji zaś było obecne białko M IgG kappa. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego stwierdzono utkanie bogatokomórkowe, z naciekiem plazmocytów około 5,0%. W ocenie histologicznej trepanobiopsatu komórki CD138+ stanowiły 10–15%. Nie podjęto wówczas decyzji o rozpoczęciu chemioterapii, a pacjentkę skierowano pod dalszą obserwację w poradni hematologicznej.

Po 4 miesiącach od rozpoznania, w marcu 2014 roku, chora została przyjęta na Oddział Hematologii Specjalistycznego Szpitala Miejskiego w Toruniu, jak wyżej wspomniano, z powodu silnych dolegliwości bólowych. W wywiadzie stwierdzono, że była leczona z powodu nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej (pod postacią stabilnej dławicy piersiowej) oraz stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym w lipcu 2006 roku i po strumektomii w 2002 roku.

Stosowała przewlekle tramadol 100 mg 3 × 1 tabl., walsartan 160 mg 1 × 1 tabl., bisoprolol 1,25 mg 1 × 1 tabl., amlodipinę 5 mg 1 × 1 tabl., lewotyrosynę 100 mg 1 × 1 tabl., kwas acetylosalicylowy 75 mg 1 × 1 tabl., atorwastatinę 20 mg 1 × 1 tabl. Nigdy nie paliła tytoniu, niepijająca alkoholu, pracowała jako kierownik pralni w sanatorium, obecnie emerytka, wywiad rodzinny bez znaczenia.

W czasie przyjęcia w morfologii krwi obwodowej stwierdzono: stężenie Hb 11,2 g/dl, liczbę WBC 7,64 G/l, liczbę PLT 251 G/l, brak odchyleń w ocenie cytologicznej. W badaniach biochemicznych stężenie kreatyniny wynosiło 0,6 mg/dl, stężenie wapnia było w granicach normy, w proteinogramie wykazano białko M w stężeniu 2,3 g/dl, brak białka w moczu, łańcuchy lekkie kappa w stężeniu 105,5 mg/l oraz lambda 4,33 mg/l, stężenie β_2 -mikroglobuliny wynoszące 2,4 mg/l. W mielogramie stwierdzono szpik ubogokomórkowy 20,5 G/l z jedynie 1% plazmocytów; w badaniu histologicznym trepanobiopsatu 10% zajęcia szpiku plazmocytami.

Wykonanie badania MRI kręgosłupa okazało się utrudnione ze względu na klaustrofobię pacjentki oraz szwy mostka po zabiegu kardiochirurgicznym, udało się wykonać jedynie MRI odcinka piersiowego kręgosłupa, stwierdzając świeże złamanie kompresyjne kręgu Th6 — ognisko centralne w trzonie kręgu Th7 6 × 6 mm, W przestrzeni nadtwardówkowej na operowanym poziomie była obecna nieprawidłowa masa o wymiarach 40 × 17 mm, bez ograniczenia rezerwy płynowej, wypełniała światło prawego otworu międzykręgowego. Zaobserwowano również stan po złamaniu kręgu lędźwiowego. W przesiewowym kostnym badaniu rentgenograficznym (RTG) nie stwierdzono innych ognisk szpiczakowych. Chora była konsultowana neurochirurgicznie; bez wskazań do kolejnego zabiegu operacyjnego. Włączono fentanyl w plastrach, stopniowo zwiększając dawkę do 50 μ g/h. Ze względu na skoliozę kręgosłupa piersiowego nie było możliwe założenie gorsetu. Rozpoczęto podawanie bisfosfonianów we wlewach dożylnych. Wdrożono leczenie I linii według schematu VMP (winkrystyna, melfalan, prednizon) zgodnie z zasadami programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zastosowano dwa pełne cykle (16 dawek preparatu *Velcade*® w standardowej dawce) z bardzo dobrą tolerancją leczenia, praktycznie bez objawów niepożądanych.

20 czerwca 2014 roku chora zgłosiła się na izbę przyjęć lokalnego szpitala po przypadkowym niewielkim urazie okolicy kości kulszowej; w RTG

początkowo nie stwierdzono uszkodzeń. Ze względu na silne bóle uniemożliwiające poruszanie się po 3 dniach chora zgłosiła się na Oddział Hematologii Specjalistycznego Szpitala Miejskiego w Toruniu. Powtórzono zdjęcie RTG miednicy, stwierdzając złamanie lewej kości łonowej. Po konsultacji ortopedycznej zalecono pacjentce przebywanie w pozycji leżącej przez kolejny miesiąc, bez możliwości przyjazdów w celu stosowania chemioterapii. Wykonano proteinogram, stwierdzając obniżenie stężenia białka monoklonalnego do 0,19 g/dl, co pozwalało zakładać uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie i zdecydowano o przerwie w terapii do momentu, w którym pacjentka będzie w stanie dojeżdżać do szpitala. W okresie odstawienia steroidów doustnych obserwowano hiponatremię, bez cech hiperwolemii. Podejrzewając wtórną jatrogenną niedoczynność kory nadnerczy, utrzymano niewielkie dawki prednizonu i bardzo powoli odstawiano je z dobrym skutkiem.

W listopadzie 2014 roku chora zgłosiła się na wizytę kontrolną, w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości bólowych; zdecydowano o zaprzestaniu leczenia przeciwbólowego opiatami. W morfologii krwi obwodowej nie było istotnych odchyleń; nie stwierdzono obecności białka M w proteinogramie, wynik badania metodą immunofiksacji był ujemny. Wykonano badanie szpiku, wykazując utkanie bogatokomórkowe, w tym jedynie 0,8% plazmocytów. W badaniu MRI zobraowano ustąpienie zmian kostnych, poza zmianą okolicy kręgu Th9 40 × 17 mm — do potencjalnej dalszej radioterapii.

Dyskusja

Według stosowanych w momencie rozpoznania choroby kryteriów IMWG [2] czy zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2013 roku [7] w przypadku obecności powyżej 10% klonalnych plazmocytów w szpiku, bez białka monoklonalnego lub z białkiem monoklonalnym w stężeniu powyżej 30 g/l, o rozpoznaniu tłącej bezobjawowej postaci szpiczaka — niewymagającej terapii — decyduje niespełnienie kryteriów CRAB (*Calcium increased, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions*), czyli brak objawów związanych z uszkodzeniem tkanek lub organów przez chorobę. W tej sytuacji zmiany kostne definiowano jako obecność ognisk osteolitycznych lub osteoporozy ze złamaniami kompresyjnymi. U chorej obecność złamania kompresyjnego kręgu piersiowego stanowiła jasne wskazania do rozpoczęcia terapii w momencie postawienia diagnozy. W 2014 roku kryteria IMWG

rozszerzono [8] i obecnie postać objawową rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia klonalnych komórek plazmatycznych w odsetku ponad 10% oraz przynajmniej jednego zdarzenia definiującego szpiczaka (*myeloma-defining event*). Zdarzenia definiujące chorobę to dobrze znane kryteria CRAB oraz tak zwane biomarkery złośliwości szpiczaka. Uległa zmianie ocena choroby kostnej — za istotne klinicznie uznano jedno lub więcej ognisk stwierdzanych metodą radiografii szkieletowej, tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). Biomarkerami złośliwości szpiczaka są: ponad 60-procentowy naciek komórek plazmocytowych szpiku, współczynnik kappa/lambda powyżej 100 oraz obecność więcej niż jednej zmiany stwierdzanej w badaniu MRI.

Pacjentka poza zmianami osteolitycznymi kręgosłupa prawdopodobnie miała osteoporozę, co skutkowało złamaniem kości łonowej w trakcie urazuiskoenergetycznego. Obecnie brakuje zaleceń do rutynowego wykonywania badania densytometrycznego kości (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) u chorych ze szpiczakiem, należy jednak pamiętać, że u osób poddawanych steroidoterapii powinno się oceniać masę kostną i rutynowo włączać leczenie antyresorpcyjne [9]. W przypadku osteoporozy stwierdzanej w badaniu DXA u pacjentów z bezobjawowym szpiczakiem obciążonym małym i umiarkowanym ryzykiem transformacji do choroby objawowej oraz u chorych z MGUS zaleca się podawanie bisfosfonianów w dawkach stosowanych u chorych na osteoporozę obciążonych dużym ryzykiem, jak w przypadku objawowego szpiczaka.

U pacjentki zastosowano standardowe leczenie dotyczące chorych niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) z zastosowaniem bortezomibu, melfalanu i prednizolonu. W badaniu VISTA (*Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma*) [6] udowodniono skuteczność takiej terapii w tej grupie pacjentów. Ze względu na powikłanie uniemożliwiające kontynuację terapii zastosowano jedynie dwa cykle chemioterapii bortezomibem, początkowo uzyskując obniżenie stężenia białka do 0,19 g/dl, a dopiero w trakcie badań kontrolnych 2 miesiące po zakończeniu leczenia — ujemny wynik badania metodą immunofiksacji. Efekt ten wiąże się z faktem długiego okresu półtrwania białka monoklonalnego w surowicy. Należy o tym pamiętać w trakcie planowania oceny skuteczności zastosowanego leczenia.

Jeszcze jednym interesującym zagadnieniem jest stosunkowo częste występowanie wtórnej niedoczynności kory nadnerczy w trakcie steroidoterapii, ze względu na silny efekt blokujący oś nadnerczową. Efekt ten występuje szczególnie u starszych osób i objawia się osłabieniem, zmniejszeniem tolerancji wysiłku, hipotonią i zaburzeniami elektrolitowymi pod postacią hiponatremii i hiperkaliemii (do różnicowania z przewodnictwem). W tym przypadku odstąpiono od diagnostyki endokrynologicznej, stosując jedynie powolne zmniejszanie dawek substytucyjnych steroidów pod kontrolą stanu pacjentki oraz stężenia kreatyniny i jonogramu [10].

Podsumowanie

Opisany przypadek potwierdza potrzebę indywidualnej oceny wskazań do leczenia u pacjenta z nowo rozpoznanym PCM. Możliwość zastosowania nowoczesnych, bardziej skutecznych i mniej toksycznych leków pozwala mieć nadzieję na ustalenie w niedługim czasie zaleceń terapii wyprzedzającej ujawnienie się upośledzających jakość życia powikłań.

Piśmiennictwo

1. Weiss B., Abadie J., Verma P., Howard R.S., Kuehl W.M. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113: 1362–1369.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 749–757.
3. Kyle R., Rajkumar S. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
4. Barlogie B., Zangari M., Spencer T. i wsp. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin. Haematol.* 2001; 38: 250–259.
5. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–2132.
6. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 907–917.
7. Dmoszynska A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2013. *Acta Haematol. Pol.* 2013; 44: 3–47.
8. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. i wsp. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 538–548.
9. Lorenc R., Glusko P., Karczmarewicz E. i wsp. Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie — aktualizacja 2013. *Med. Prakt., wyd. specj. Reumatologia* 1/2013.
10. Belowski J. Problemy endokrynologiczne u chorych na szpiczaka mnogiego. W: Jurczyszyn A., Skotnicki A. (red.). *Szpiczak mnogi. Wybrane zagadnienia. Tom II. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka*, Kraków 2011: 99–101.